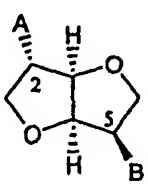
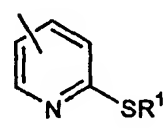



**PCT**  
 ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL  
 Oficina Internacional  
**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION  
 EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**

<p>(51) Clasificación Internacional de Patentes <sup>6</sup> :  <b>C07D 493/04, A61K 31/34 // C07D 213/80, (C07D 493/04, 307:00)</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Número de publicación internacional: <b>WO 00/20420</b></p> <p>(43) Fecha de publicación internacional: 13 de Abril de 2000 (13.04.00)</p>
<p>(21) Solicitud internacional: PCT/ES99/00316</p> <p>(22) Fecha de la presentación internacional: 4 de Octubre de 1999 (04.10.99)</p> <p>(30) Datos relativos a la prioridad:              P 9802076      7 de Octubre de 1998      ES              (07.10.98)</p> <p>(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):              LACER, S.A. [ES/ES]; Calle Cerdeña, 350, E-08025 Barcelona (ES).</p> <p>(72) Inventores; e</p> <p>(75) Inventores/solicitantes (sólo US): REPOLLES MOLINER, José [ES/ES]; Calle Paris, 46-48, E-08029 Barcelona (ES). PUBILL COY, Francisco [ES/ES]; Gran Via Corts Catalanes, 1039, E-08020 Barcelona (ES). CABEZA LLORENTE, Lydia [ES/ES]; Calle Vilapicina, 8, E-08031 Barcelona (ES). CARBO BANUS, Marcel·li [ES/ES]; Calle Albert Pinyol, 2-4, E-08029 Barcelona (ES). NEGRIE ROFES, Cristina [ES/NL]; De Savornin Lohmanplein 2, NL-2314 EV Leiden (NL). CERDA RIUDAVETS, Juan Antonio [ES/ES]; Calle Lacy, 94, E-08202 Sabadell (ES). FERRER SISO, Alicia [ES/ES]; Calle Concepción Arenal, 49-51, E-08027 Barcelona (ES). RADOMSKI,</p>		
<p>(74) Mandatario: FERREGÜELA COLON, Eduardo; Calle Provenza, 304, E-08008 Barcelona (ES).</p> <p>(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publicada</b>              Con informe de búsqueda internacional.</p>		
<p>(54) Title: DERIVATIVES OF ISOSORBID MONONITRATE, UTILIZATION AS VASODILATOR AGENTS WITH REDUCED TOLERANCE</p> <p>(54) Título: DERIVADOS DE MONONITRATO DE ISOSORBIDA Y SU EMPLEO COMO AGENTES VASODILADORES CON TOLERANCIA DISMINUIDA</p>		
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Disclosed are derivatives of isosorbid mononitrate and pharmaceutically acceptable salts thereof which have a vasodilator activity with a reduced tolerance effect, having the general formula (I) wherein A and B represent independently any of the groups NO<sub>2</sub> and -CO-R, Z being an atom of oxygen or sulfur, and R being optionally substituted C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, aryl or aralkyl group or the group (a) wherein R<sup>1</sup> is hydrogen or optionally substituted C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, aryl or aralkyl group, so that always either A or B is NO<sub>2</sub> but never both at the same time, when Z is a sulfur atom R is optionally substituted C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, aryl or aralkyl group, and when Z is an oxygen atom R is the group (a).</p>		
<p>(57) Resumen</p> <p>Se describen nuevos derivados de mononitrato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad vasodilatadora con un efecto de tolerancia disminuido, de fórmula general (I) en la que A y B representan indistintamente cualquiera de los grupos -ONO<sub>2</sub> y -Z-CO-R, siendo Z un átomo de oxígeno o de azufre, y R un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido, o el grupo (a), en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido, de manera que siempre uno de A o B es -ONO<sub>2</sub>, pero nunca los dos a la vez, cuando Z es un átomo de azufre R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido, y cuando Z es un átomo de oxígeno R es el grupo (a).</p>		

# UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benín	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	MX	México	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NE	Níger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NO	Noruega	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia		
CM	Camerún		Democrática de Corea	PL	Polonia		
CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

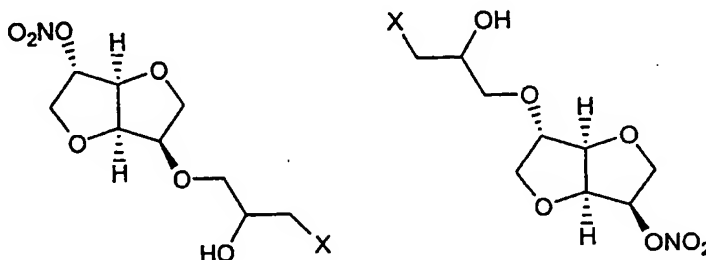
DERIVADOS DE MONONITRATO DE ISOSORBIDA Y SU EMPLEO COMO  
AGENTES VASODILATADORES CON TOLERANCIA DISMINUIDA.

Campo de la técnica

5           La presente invención se refiere a nuevos derivados de mononitrato de isosorbida que poseen una potente actividad vasodilatadora y que, al mismo tiempo, manifiestan una tolerancia significativamente reducida.

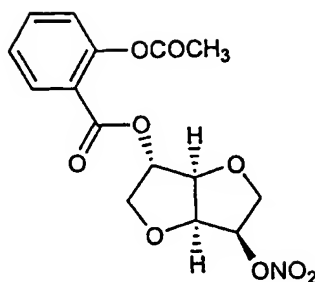
10   Estado de la técnica anterior

          Los ésteres de ácido nítrico con compuestos orgánicos, comúnmente conocidos como nitratos orgánicos, se conocen y se emplean desde hace tiempo como agentes vasodilatadores. Entre ellos, resulta bien conocida la utilidad de los nitratos de isosorbida, mononitrato y dinitrato, y se han descrito también compuestos con actividad vascular y coronaria basados en reacciones de sustitución en el hidroxilo libre del mononitrato de isosorbida. Por ejemplo, en la patente US-A-4891373 se describen derivados de aminopropanol correspondientes a las fórmulas



25           indicados para el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión sistémica y pulmonar.

          Por su parte, en la patente US-A-5665766 se describe el 5-mononitrato de 2-acetilsalicilato de isosorbida, de fórmula



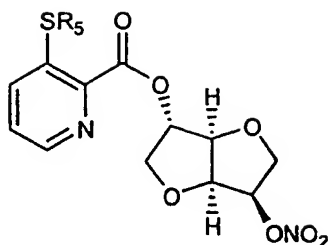
así como su actividad antiagregante plaquetaria.

Uno de los principales inconvenientes de los  
5 nitratos orgánicos mencionados reside en el hecho de que  
resultan bastante sensibles al fenómeno conocido como ta-  
quifilaxia o tolerancia, consistente en que la respuesta  
del organismo respecto de su efecto disminuye a lo largo  
de un tratamiento prolongado, lo que requiere elevar sen-  
10 siblemente, de manera gradual, las dosis suministradas, o  
bien realizar un lavado farmacológico.

Es también conocido que una manera de reducir  
la tolerancia en los nitratos orgánicos consiste en in-  
troducir en la molécula grupos tiol, por ejemplo por me-  
15 dio de aminoácidos azufrados. Así, en la patente europea  
EP-B-0362575 se describen nitratos orgánicos que incorpo-  
ran moléculas de cisteína, sobre todo, y de metionina.

En la solicitud de patente WO-A-92/04337 se  
describen nitratos orgánicos derivados del anillo de la  
20 tiazolidina con actividad vasodilatadora y una tolerancia  
disminuida.

En la solicitud de patente WO-A-93/03037 se  
describe una ingente variedad de nitratos orgánicos vaso-  
dilatadores, con tolerancia disminuida, de estructuras  
25 muy variables, entre las que se incluye de manera genéri-  
ca, es decir sin especificar ni describir ni un solo pro-  
ducto asignable a ella, a derivados de mononitrato de  
isosorbida asignables a la estructura química



en la que  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , un fenilo, etc.

Los nitratos orgánicos descritos en los documentos mencionados no resuelven por sí solos los problemas originados por la tolerancia de los nitratos orgánicos, ya que todavía manifiestan problemas relativos a baja actividad vasodilatadora, intensidad en la reducción de la tolerancia, etc., por lo que subsiste la necesidad de disponer de nuevos nitratos orgánicos que, manteniendo una elevada actividad vasodilatadora, presenten un grado de tolerancia todavía mas disminuido y de manera más persistente.

#### Objeto de la invención

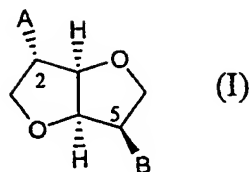
El objeto de la invención es un nuevo tipo de compuestos derivados del mononitrato de isosorbida capaces de provocar un potente efecto vasodilatador, y que manifiestan un escaso o nulo efecto de tolerancia.

Es también objeto de la presente invención el uso de los nuevos derivados de mononitrato de isosorbida en la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos relacionados con disfunciones del sistema circulatorio, especialmente a nivel del sistema coronario.

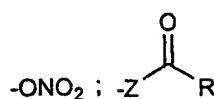
25

#### Descripción de la invención

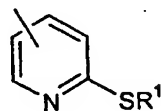
Los nuevos derivados del mononitrato de isosorbida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, objeto de la invención responden a la fórmula general (I)



en la que A y B representan indistintamente cualquiera de  
5 los grupos



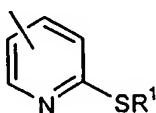
siendo Z un átomo de oxígeno o de azufre, y R representa  
10 un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo o aralquilo, eventualmente  
substituido, o el grupo



15 en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo  
o aralquilo, eventualmente substituido.

Todo ello de manera que:

- a) siempre uno de A o B es -ONO<sub>2</sub>, pero nunca los dos  
a la vez;
- 20 b) cuando Z es un átomo de azufre R es un grupo al-  
quilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo o aralquilo, eventualmente subs-  
tituido; y
- c) cuando Z es un átomo de oxígeno R es el grupo

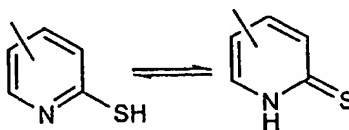


en el que R<sup>1</sup> representa los grupos indicados anteriormente.

Dentro de los nuevos derivados objeto de la invención resultan preferidos aquellos en los que, cuando S es un átomo de azufre, R es un grupo alquilo de cadena corta C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, cuando Z es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo especialmente preferidos, dentro de los criterios mencionados, aquellos en los que B es el grupo -ONO<sub>2</sub>, es decir, aquellos en los que el grupo éster nitrato está en la posición 5 del sistema anular de la isosorbida.

Las preferencias señaladas no deben ser consideradas, en ningún caso, como limitantes del alcance del objeto de la presente invención.

En el caso de que R<sup>1</sup> sea hidrógeno los compuestos objeto de la presente invención se pueden representar como cualquiera de sus dos tautómeros

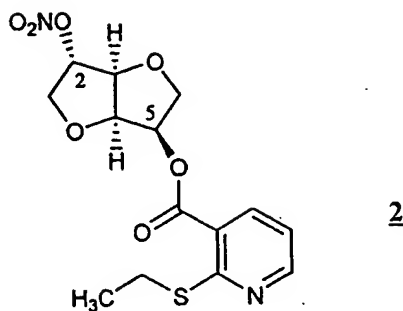


y ambas estructuras tautómeras deben considerarse dentro del objeto de la presente invención.

A modo de ejemplos concretos de compuestos que forman parte del objeto de la presente invención pueden citarse los siguientes:

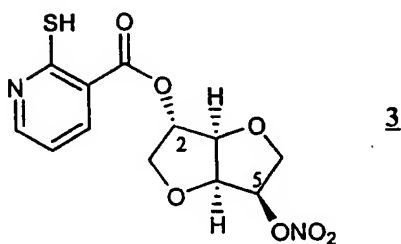
5-mononitrato de 2-(2'-etiltio)nicotinato de isosorbida, de fórmula

2-mononitrato de 5-(2'-etiltio)nicotinato de isosorbida,  
de fórmula



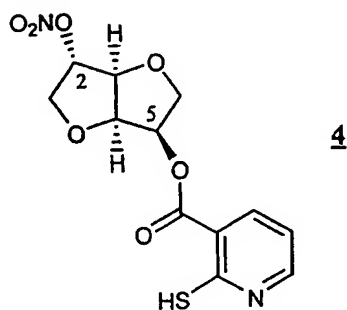
5

5-mononitrato de 2-(2'-mercapto)nicotinato de isosorbida,  
de fórmula



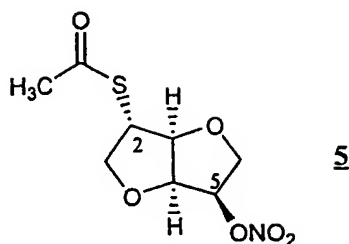
10

2-mononitrato de 5-(2'-mercapto)nicotinato de isosorbida,  
de fórmula



15

5-mononitrato de 2-acetilmercaptoisosorbida, de fórmula



5-mononitrato de 2-(2'-metiltio)nicotinato de isosorbida,  
de fórmula

5

2-mononitrato de 5-(2'-metiltio)nicotinato de isosorbida,  
de fórmula

, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, espe-  
cialmente sus clorhidratos.

10

Resultan ser especialmente preferidos el com-  
puesto 1 y su clorhidrato y el compuesto 5.

Los compuestos objeto de la presente invención  
pueden obtenerse mediante técnicas de esterificación, a  
partir de productos conocidos y/o accesibles para el ex-  
perto en la bibliografía fundamental sobre química orgá-  
nica, por ejemplo las publicaciones de Chemical Abstracts  
Service o la enciclopedia Beilstein sobre productos orgá-  
nicos, o en cualquier otra publicación apropiada accesi-  
ble en las bibliotecas universitarias.

20

Así, por ejemplo, cuando Z es un átomo de oxí-  
geno los compuestos pueden obtenerse a partir de la iso-  
sorbida o el correspondiente mononitrato de isosorbida  
mediante reacción de esterificación de la misma con el  
correspondiente ácido carboxílico o un derivado activado  
del mismo, por ejemplo un cloruro de ácido, un anhídrido  
de ácido, un éster activo, etc. Si se parte de la isosor-  
bida resulta necesario proceder, posteriormente, a la  
formación del éster nitrato del hidroxilo libre de la

25

misma, cosa que no resulta necesaria si se parte de cualquiera de los dos mononitratos de la isosorbida, sea en posición la posición 5 o en la posición 2 de la estructura anular de dicho compuesto.

5                Estos compuestos, cuando  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, es decir cuando poseen un grupo tiol libre, pueden oxidarse a disulfuros formando dímeros. Los correspondientes monómeros se obtienen por tratamiento de dichos dímeros con trifenilfosfina en agua, tal como se describe en R. Humphrey (1964), *Analytical Chem*, 36, 1812  
10                y L.E.Overman (1974), *Synthesis*, 59.

              Cuando Z es un átomo de azufre la situación resulta ser muy similar ya que basta con partir del correspondiente ácido tiocarboxílico en lugar del ácido carboxílico mencionado y utilizar las técnicas, bien conocidas  
15                por el experto, para la formación del enlace tioéster. Por otro lado, si alguna de las reacciones implica la epimerización de un centro quiral, puede utilizarse como producto de partida el enantiómero adecuado de la isosorbida, por ejemplo la isomanida.  
20               

              Los ensayos efectuados muestran que los nuevos derivados de mononitrato de isosorbida objeto de la invención poseen una actividad vasodilatadora comparable, como mínimo, con la del propio mononitrato de isosorbida,  
25                y en algunos casos muy superior, pero manifiestan una tolerancia significativamente inferior a la observada en dicho compuesto que, en algunos casos llega a ser prácticamente nula.

              Ello hace que los compuestos objeto de la presente invención puedan ser utilizados de manera muy eficaz en la preparación de medicamentos con efecto vasodilatador para el tratamiento de disfunciones del sistema  
30

circulatorio, especialmente a nivel cardiovascular y coronario.

Por ello, los compuestos de la fórmula general (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser utilizados, mediante el empleo de las técnicas galénicas convencionales, para preparar medicamentos que pueden ser administrados por diferentes vías.

A modo de ejemplo se puede señalar que por vía oral pueden administrarse en forma de preparados farmacéuticos tales como comprimidos, cápsulas, jarabes y suspensiones. Por vía parenteral en forma de soluciones o emulsiones, etc. Pueden administrarse también por vía tópica en forma de cremas, pomadas, ungüentos, etc., y también por vía transdérmica, por ejemplo por medio de parches y apósitos. También pueden aplicarse directamente al recto, en forma de supositorios. Las preparaciones pueden contener transportadores aceptables fisiológicamente, excipientes, activadores, agentes quelantes, estabilizadores, etc. En el caso de inyectables pueden incorporarse tampones fisiológicamente aceptables, agentes solubilizantes o isotónicos. La dosis diaria puede variar dependiendo de la sintomatología, de la edad, del peso corporal de los pacientes, del modo de administración, etc., y la dosis normal diaria para una persona adulta puede estar comprendida entre 1 y 500 mg, pudiendo ser administrada en una sola dosis o dividida en varias tomas al día.

En los ejemplos que se exponen en esta descripción se detallan los procedimientos apropiados para obtener varios de los compuestos asignables a la fórmula general (I). A la vista de dichos ejemplos, para el experto en la materia resulta evidente y directa la manera de obtener los compuestos no ejemplificados expresamente, me-

diante la aplicación de modificaciones de los métodos expuestos, propias del conocimiento común general de los expertos en la materia.

Así pues, los ejemplos que se exponen a continuación no deben ser interpretados en el sentido de limitar el alcance de la presente invención, sino como una explicación adicional, más detallada, que facilite al experto en la materia una mejor comprensión de la misma.

## 10 Ejemplos

Los compuestos obtenidos en los ejemplos que siguen a continuación se identifican mediante sus datos espectroscópicos de infrarrojo (IR) y/o de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) y de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN).

Los espectros de IR han sido realizados en film evaporado de  $\text{CHCl}_3$ , o en pastilla KBr, en un aparato PERKIN-ELMER FTIR modelo 1700. Se indica la posición de las bandas más significativas en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido realizados en un aparato Varian Gemini-200.

En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se indica la frecuencia de trabajo y el disolvente utilizado para llevar a cabo el espectro. La posición de las señales se indica en  $\delta$  (ppm), utilizando como referencia la señal de los protones del disolvente. Se toman como valores de referencia 7.24 ppm para el cloroformo y 2.49 ppm para el dimetilsulfóxido deuterado. Entre paréntesis se indica el número de protones correspondientes a cada señal medidos por integración electrónica y el tipo de señal usando las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), dd (doblete de dobletes), sa (señal ancha),

sc (señal compleja), d.e. D<sub>2</sub>O (desaparece al realizar el espectro tras añadir unas gotas de agua deuterada).

En los espectros de <sup>13</sup>C-RMN se indica la frecuencia de trabajo y el disolvente utilizado en cada espectro. La posición de las señales se indica en δ (ppm), utilizando como referencia la señal de los protones del disolvente. Se toman como valores de referencia 77.00 ppm para el cloroformo y 39.50 ppm para el dimetilsulfóxido deuterado.

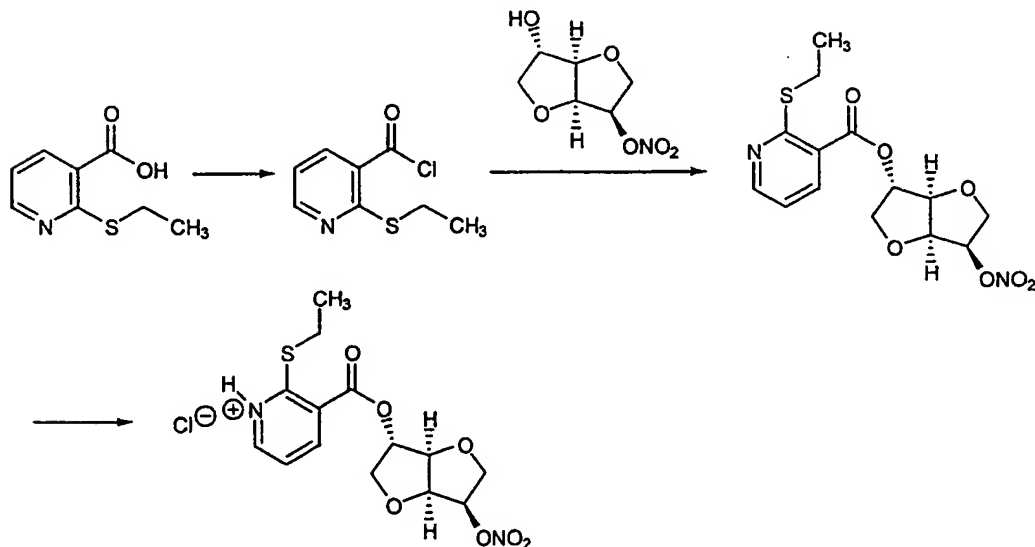
También se han realizado experimentos de resonancia magnética nuclear usando la secuencia de pulsos APT (Attached Proton Test).

En la parte experimental de los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

AcOEt	acetato de etilo
DMSO-d <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido hexadeuterado
EtOEt	éter dietílico

#### Ejemplo 1

Obtención del clorhidrato del 5-mononitrato de 2-(2'-etiltio)nicotinato de isosorbida (1).



Etapa 1.- En un matraz de 50 mL, provisto de un refrigerante de reflujo tapado con un tubo de  $\text{CaCl}_2$  y agitación magnética, se disuelven 4,25 g (23,2 mmol) de ácido 2-etiltionicotínico en 20 mL de cloruro de tionilo (1,64 g/mL; 275,6 mmol). La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 3,5 h. Transcurrido este tiempo, se enfría la mezcla y se elimina el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida, añadiendo porciones de tolueno. Se obtienen, después de secar a presión reducida, 4,67 g de un sólido amarillento correspondiente al producto cloruro de ácido de interés. Rendimiento: 100%.

Etapa 2.- En un matraz de 50 mL, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se disuelven, en atmósfera de Ar, 4,67 g (23,2 mmol) del cloruro de ácido obtenido en la etapa anterior en 25 mL de piridina. Se refrigera con un baño de hielo y se añaden 4,44 g (23,2 mmol) de 5mononitrato de isosorbida. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar durante 19 h. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 mL de  $\text{CHCl}_3$  y se lava: primero con 50 mL de agua, segundo con 50 mL de disolución acuosa de HCl al 5 % y de nuevo con 50 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen, después de secar a presión reducida, 7,25 g del producto de interés. Rendimiento: 88%.

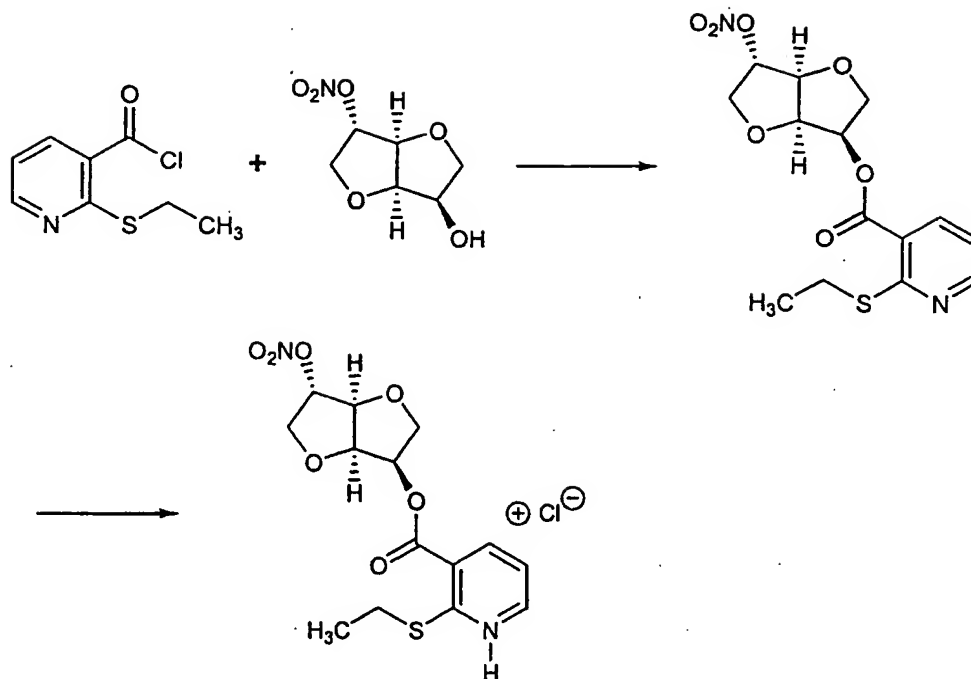
Etapa 3.- En un matraz de 3 bocas de 250 mL, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo tapado con un tubo de  $\text{CaCl}_2$  y de un embudo de adición de presión compensada, se disuelven 6,0 g (16,85 mmol) del producto obtenido en la etapa anterior en 150 mL de EtOEt. Se agi-

ta a temperatura ambiente y se añaden, gota a gota, 30 mL de disolución de EtOEt saturado de HCl (disolución preparada previamente burbujeando HCl gas directamente en el seno del EtOEt hasta saturación del mismo), produciéndose la precipitación de un sólido blanco. Se filtra y se lava el sólido con abundante EtOEt y se seca a presión reducida. Se obtienen 6.55 g del producto de interés. Rendimiento: 99%.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.26 (1H, s, d.e. D<sub>2</sub>O, HCl), 8.60 (1H, dd, J=5 Hz, J=1.8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 8.20 (1H, dd, J=7.7 Hz, J=2 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.22 (1H, dd, J=3 Hz, J=8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 5.43 (1H, sc, CH-ONO<sub>2</sub>), 5.30 (1 H, d, J=3 Hz, CH-O-CO), 5.05 (1H, t, J=5.5 Hz, CH), 4.65 (1H, d, J=5 Hz, CH), 4.20-3.80 (4H, sc, CH<sub>2</sub>), 3.17 (2H, q, J=7.6 Hz, CH<sub>2</sub>-S), 1.23 (3H, t, J=7.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 164.06 (C=O), 161.34 (C<sub>ar</sub>-COO), 152.88 (CH<sub>ar</sub>), 139.63 (CH<sub>ar</sub>), 122.48 (C<sub>ar</sub>-S), 119.13 (CH<sub>ar</sub>), 86.19 (CH-ONO<sub>2</sub>), 82.64 (CH), 81.78 (CH), 78.10 (CH-O-CO), 72.90 (CH<sub>2</sub>), 69.33 (CH<sub>2</sub>), 23.84 (CH<sub>2</sub>-S), 14.31 (CH<sub>3</sub>).

Ejemplo 2                      Obtención del clorhidrato del 2-mononitrato de 5-(2'-etiltilio)nicotinato de isosorbida (2).



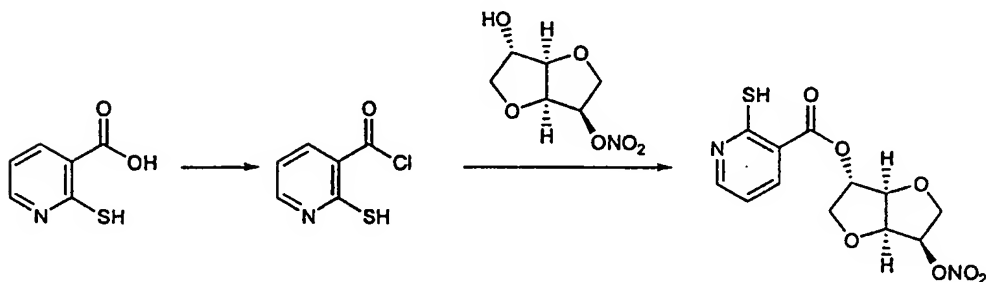
Etapla 1.- Se utiliza el mismo método utilizado en la etapa 2 del ejemplo 1, empleando como producto de partida el 2-mononitrato de isosorbida. Se obtiene el producto de interés con un rendimiento químico del 88%.

Etapla 2.- En un matraz de 3 bocas de 500 ml, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo tapado con un tubo de CaCl<sub>2</sub>, y un embudo de adición de presión compensada, se disuelven 7,0 g (19,66 mmol) del producto obtenido en la etapa anterior en una mezcla de 200 mL de EtOEt + 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se agita a temperatura ambiente y se añaden, gota a gota, 30 mL de disolución de EtOEt saturado de HCl (disolución preparada previamente burbujando HCl gas directamente en el seno del EtOEt hasta saturación del mismo), produciéndose la precipitación de un sólido blanco. Se filtra y se lava el sólido con abundante EtOEt y se seca a presión reducida. Se obtienen 7.05 g del producto de interés. Rendimiento: 91%.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.63 (1H, dd, J=5 Hz, J=1.8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 8.33 (1H, sa, d.e. D<sub>2</sub>O, HCl), 8.23 (1H, dd, J=8 Hz, J=1.8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.24 (1H, dd, J=3 Hz, J=7,8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 5.44 (1H, d, J=3.2 Hz, CH-O-CO), 5.33 (1H, sc, CHONO), 4.91 (1H, t, J=5.6 Hz, CH), 4.67 (1H, d, J=5.4 Hz, CH), 4.20-3.80 (4H, sc, CH<sub>2</sub>), 3.08 (2H, q, J=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>-S), 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 163.74 (C=O), 161.53 (C<sub>ar</sub>-COO), 152.77 (CH<sub>ar</sub>), 139.24 (CH<sub>ar</sub>), 122.05 (C<sub>ar</sub>-S), 119.01 (CH<sub>ar</sub>), 86.65 (CH-ONO<sub>2</sub>), 84.13 (CH), 80.79 (CH), 74.48 (CH-O-CO), 70.78 (CH<sub>2</sub>-O), 70.70 (CH<sub>2</sub>-O), 23.67 (CH<sub>2</sub>), 14.14 (CH<sub>3</sub>).

15 Ejemplo 3.- Obtención del 5-mononitrato de 2-(2'-mercapto)nicotinato de isosorbida (3).



20 Etapas 1.- En un matraz de 100 ml, provisto de un refrigerante de reflujo tapado con un tubo de CaCl<sub>2</sub> y agitación magnética, se suspenden 3,0 g (19,35 mmol) de ácido 2-mercaptopyridínico en 30 mL de cloruro de tionilo (1,64 g/ml; 413,4 mmol). La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 2h, observándose la disolución del sólido durante este período. Se enfría la reacción y se elimina el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida añadiendo porciones de tolueno. Se obtienen después de secar

a presión reducida, 3,35 g de un sólido amarillo-naranja correspondiente al cloruro de ácido de interés. Rendimiento, 100%.

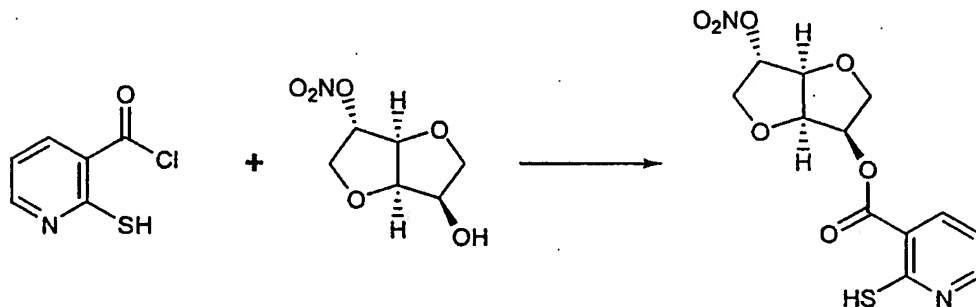
Etapa 2.- En un matraz de 250 ml, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se suspenden, en atmósfera de Ar, 3,0 g (17,29 mmol) del cloruro de ácido obtenido en la etapa anterior en 75 mL de piridina. Se refrigera con un baño de hielo y se añaden 3,30 g (17,29 mmol) de 5-mononitrato de isosorbida. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar durante 19 h, tiempo durante el cual la mezcla se oscurece. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 250 mL de  $\text{CHCl}_3$  y se lava: primero con 250 mL de agua, segundo con 250 mL de disolución acuosa de HCl al 5 % y de nuevo con 250 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen, después de secar a presión reducida, 5,45 g de un sólido amarillo. Se recristaliza de alcohol isopropílico para obtener 4,83 g de un sólido blanco, que posteriormente se trata en medio ácido con trifenilfosfina (1:1,25 molar) en metanol, con un 10% de agua, durante 20 min. Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en AcOEt que se lava con agua. Se seca la fase orgánica y se elimina el disolvente a presión reducida, aislándose el producto de interés mediante cromatografía preparativa. Rendimiento: 35,7%

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{Cd}_3\text{COCD}_3$ ): 7.90 (1H, dd,  $J=6.1$  Hz,  $J=1.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=1.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.97 (1H, dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.63-5.55 (1H, sc,  $\text{CH-ONO}_2$ ), 5.38 (1H, d,  $J=3.4$  Hz,  $\text{CH-O-CO}$ ), 5.09 (1H,

t, J=5.1 Hz, CH), 4.75 (1H, d, J=4.8 Hz, CH), 4.20-3.85 (4H, sc, CH<sub>2</sub>).

IR (p.KBr): 3438, 2925, 1735, 1639, 1571, 1281, 1095.

- 5 Ejemplo 4.- Obtención del 2-mononitrato de 5-(2'-mercapto)nicotinato de isosorbida (4).



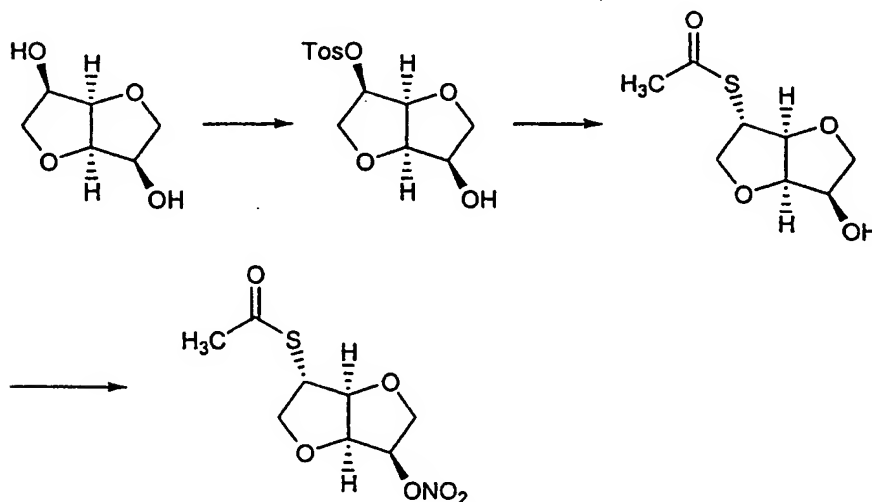
- 10 En un matraz de 250 ml, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se suspenden, en atmósfera de Ar, 3,0 g (17,29 mmol) del cloruro de ácido obtenido en la etapa 1 del ejemplo 3 en una mezcla de 50 mL de piridina y 25 mL de CHCl<sub>3</sub>. Se refrigera con un baño de hielo
- 15 y se añaden 3,30 g (17,29 mmol) de 2-mononitrato de isosorbida. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar durante 19 h, tiempo en el transcurso del cual la mezcla se oscurece. Finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida.
- 20 El residuo se disuelve en 300 mL de CHCl<sub>3</sub> y se lava: primero con 300 mL de agua, segundo con 300 mL de disolución acuosa de HCl al 5% y de nuevo con 300 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se
- 25 obtienen, después de secar a presión reducida, 5,10 g de un sólido blanco-amarillento. Se recristaliza de alcohol isopropílico para obtener 4,55 g de un sólido blanco, que posteriormente se trata en medio ácido con trifenilfosfi-

na (1:1,25 molar) en metanol, con un 10% de agua, durante 20 min. Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en AcOEt que se lava con agua. Se seca la fase orgánica y se elimina el disolvente a presión reducida, aislándose el producto de interés mediante cromatografía preparativa. Rendimiento: 37,6%.

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{Cd}_3\text{COCD}_3$ ): 7.98 (1H, dd,  $J=4.2$  Hz,  $J=1.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=4.9$  Hz,  $J=1.0$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz,  $J=4.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.50-5.36 (2H, sc,  $\text{CH-ONO}_2 + \text{CH-O-CO}$ ), 5.02 (1H, t,  $J=3.7$  Hz, CH), 4.74 (1H, d,  $J=3.4$  Hz, CH), 4.20-3.90 (4H, sc,  $\text{CH}_2$ ).

IR (p.KBr): 3395, 2876, 1727, 1653, 1631, 1593, 1291, 1276.

Ejemplo 5.- Obtención del 5-mononitrato de 2-acetilmercaptoisoscrida (5).



Etapas 1.- En un matraz de 1 L provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición de presión compensada y agitación magnética, se mezclan 60 g (411 mmol) de isomanida, 88 g (461 mmol) de cloruro de paratoluensulfonilo, 296 mL de  $\text{CCl}_4$ , 33 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 247 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se crea una atmósfera de Ar y se añade, gota a gota y manteniendo la

temperatura de la reacción a 5° C, una disolución de 29,9 g (453 mmol) de KOH del 85%. El tiempo de adición es de 1 h 20 min. Se agita la mezcla resultante a 5° C durante 7 h. Se filtra y se lava el sólido con 2 x 125 mL porciones  
5 de H<sub>2</sub>O y se seca a presión reducida.

El sólido obtenido se recrystaliza de 1200 mL de CCl<sub>4</sub>, filtrando en caliente y dejando enfriar el filtrado. Se filtran y se lavan los cristales obtenidos rindiendo 54,5 g de una fracción A del producto de interés,  
10 monotosilato de isomanida.

El sólido resultante de la filtración en caliente se recrystaliza de 1000 mL de CCl<sub>4</sub>, obteniéndose 29,5 g de una fracción B del producto de interés.

Etapas 2.- En un matraz de 500 mL provisto de refrigerante  
15 de reflujo y agitación magnética, se mezclan 22,7 g (76 mmol) de monotosilato de isomanida y 13,0 g (113 mmol) de tioacetato potásico en 113 mL de n-butanol. Se crea una atmósfera de Ar y se lleva a reflujo durante 1 h. Se enfría, se filtra se lava con 200 mL de etanol y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 20 g  
20 de un sólido.

El análisis por cromatografía en capa fina mixta con muestra independiente indica que el producto de interés no es mayoritario en el crudo.

25 Se trata el crudo obtenido con 300 mL de n-butanol y 40 mL de ácido tioacético a reflujo durante 1 h. Se deja enfriar y se filtra sobre una capa de SiO<sub>2</sub>. Se evaporan los disolventes del filtrado a presión reducida obteniendo un crudo que se somete a cromatografía Flash.

30 Para la separación cromatográfica se usa una mezcla CHCl<sub>3</sub>/AcOEt 4:1 como eluyente. Se obtiene una fracción de 4,14 g de producto de interés, 2-acetilmercaptoisosorbida suficientemente puro como para ser usado en la

siguiente etapa de síntesis. Se obtienen varias fracciones de producto de interés con bastantes impurezas. Estas últimas fracciones se someten a cromatografía preparativa de fase reversa consiguiendo la purificación del producto deseado.

Etapa 3.- Se prepara una mezcla nitrante añadiendo, lentamente y con precaución, 2,4 ml de  $\text{HNO}_3$  al 60% sobre una mezcla de 10 mL de anhídrido acético y 10 mL de ácido acético. La preparación se realiza a  $0^\circ \text{C}$ .

En un matraz de 100 mL provisto de un refrigerante de reflujo y agitación magnética, se disuelven a  $0^\circ \text{C}$  2,51 g (12.3 mmol) del producto obtenido en la etapa anterior en 14,5 mL de ácido acético y, tras agitar unos instantes, se añade gota a gota, durante 20 minutos, la mezcla nitrante previamente preparada, manteniendo la temperatura a  $0^\circ \text{C}$ . Se agita durante 2 h a  $0^\circ \text{C}$ , se vierte el crudo sobre 200 mL de agua y se extrae con 3 x 200 mL porciones de  $\text{AcOEt}$ . Cada una de las tres porciones se lava separadamente con 2 x 220 mL porciones de una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y 200 mL de agua. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 2,4 g de un crudo que se somete a cromatografía Flash utilizando una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$  25:1 como eluente. Se obtienen 2,08 g del producto de interés. Rendimiento 68 %.

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.36-5.24 (1H, sc,  $\text{CH-ONO}_2$ ), 4.90-4.80 (1H, sc, CH), 4.44-4.37 (1H, sc, CH), 4.22-4.10 (1H, sc, CH), 4.10-3.98 (2H, sc,  $\text{CH}_2$ ), 3.92-3.78 (2H, sc,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 194.48 ( $\text{C=O}$ ), 86.50 ( $\text{CH-ONO}_2$ ), 81.44 (CH), 81.22 (CH), 78.48 ( $\text{CH}_2$ ), 69.25 ( $\text{CH}_2$ ), 45.92 ( $\text{CH-S}$ ), 30.48 ( $\text{CH}_3$ ).

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 300-2800, 1700, 1650, 1630, 1280, 1080, 960.

Ejemplo 6            Obtención del 5-mononitrato de 2-(2'-  
5                        metiltio)nicotinato de isosorbida (6).

En un matraz de 50 mL, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se suspenden, en atmósfera de Ar, 2,00 g (10,7 mmol) de cloruro de ácido 2-metiltionicotínico en 12 mL de piridina. Se refrigera con un baño de hielo y se añaden 2,04 g (10,7 mmol) de 5-mononitrato de isosorbida. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar durante 15 h. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 mL de  $\text{CHCl}_3$  y se lava: primero con 50 mL de agua, segundo con 50 mL de disolución acuosa de HCl al 5% y de nuevo con 50 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen, después de secar a presión reducida, 2,80 g del producto de interés. Rendimiento: 77%.

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.68 (1H, dd,  $J=5$  Hz,  $J=1.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.22 (1H, dd,  $J=7.7$  Hz,  $J=2$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=3$  Hz,  $J=8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.54 (1H, td,  $J=2$  Hz,  $J=6$  Hz,  $\text{CH}-\text{ONO}_2$ ), 5.34 (1H, d,  $J=3$  Hz,  $\text{CH}-\text{O}-\text{CO}$ ), 5.06 (1H, t,  $J=5.5$  Hz, CH), 4.58 (1H, d,  $J=5$  Hz, CH), 4.18-3.82 (4H, sc,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 (3H, s,  $\text{CH}_3-\text{S}$ ).

30

$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 163.91 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 161.64 ( $\text{C}_{\text{ar}}-\text{COO}$ ), 152.80 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 139.27 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 122.20 ( $\text{C}_{\text{ar}}-\text{S}$ ), 118.83

(CH<sub>ar</sub>), 85.97 (CH-ONO<sub>2</sub>), 82.41 (CH), 81.53 (CH), 77.87 (CH-O-CO), 72.67 (CH<sub>2</sub>), 69.07 (CH<sub>2</sub>), 13.34 (CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 7

Obtención del 2-mononitrato de 5-(2'-metiltio)nicotinato de isosorbida (7).

5  
10  
15  
20  
En un matraz de 50 mL, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se suspenden, en atmósfera de Ar, 2,00 g (10,7 mmol) de cloruro de ácido 2-metiltionnicotinico en 12 mL de piridina. Se refrigera con un baño de hielo y se añaden 2,04 g (10,7 mmol) de 2-mononitrato de isosorbida. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar durante 15 h. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 mL de CHCl<sub>3</sub> y se lava: primero con 50 mL de agua, segundo con 50 mL de disolución acuosa de HCl al 5% y de nuevo con 50 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen, después de secar a presión reducida, 2,75 g del producto de interés. Rendimiento: 75%.

25  
30  
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.90 (1H, dd, J=5 Hz, J=1.8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 8.27 (1H, dd, J=7.7 Hz, J=2 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.27 (1H, dd, J=3 Hz, J=7.8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 5.42-5.31 (1H, sc, J=2 Hz, J=6 Hz, CH-ONO<sub>2</sub>), 5.60 (1H, d, J=3.2 Hz, CH-O-CO), 5.06 (1H, t, J=5.5 Hz, CH), 4.92 (1H, d, J=5.6 Hz, CH), 4.10-3.88 (4H, sc, CH<sub>2</sub>), 1.24 (3H, s, CH<sub>3</sub>-S).

30  
<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 163.71 (C=O), 161.89 (C<sub>ar</sub>-COO), 152.77 (CH<sub>ar</sub>), 139.04 (CH<sub>ar</sub>), 121.92 (C<sub>ar</sub>-S), 118.87 (CH<sub>ar</sub>), 86.56 (CH-ONO<sub>2</sub>), 84.05 (CH), 80.69 (CH) 74.41 (CH-O-CO), 70.69 (CH<sub>2</sub>), 70.61 (CH<sub>2</sub>), 13.37 (CH<sub>3</sub>).

Ejemplo 8.- Ensayos de vasodilatación.

La metodología seguida en los ensayos es substancialmente coincidente con la descrita en las siguientes referencias bibliográficas:

- \* Furchgot, R.F. "Methods in nitric oxide research". Feelisch & Stamler eds. John Wiley & Sons, Chichester, England, pp 567-581.
- \* Trongvanichnam, K, et al. Jpn J. Pharmacol. 1996; 71:167-173.
- \* Salas, E., et al. Eur. J. Pharmacol. 1994; 258:47-55.

Los diferentes compuestos se ensayan a cinco concentraciones diferentes, en un rango de concentraciones comprendido entre 0,001 y 10 mM, utilizando de 6 a 9 anillos arteriales para cada compuesto. Los resultados obtenidos se comparan con los proporcionados por el 5-mononitrato de isosorbida, usado como producto de referencia.

Los resultados se exponen a continuación en la tabla 1, y se expresan en  $CE_{50}$  (concentración efectiva 50), es decir la concentración de cada compuesto ensayado que produce una vasodilatación de un 50% en el anillo arterial previamente contraído con 1  $\mu$ M de norepinefrina.

Tabla 1.- Ensayos de vasodilatación

Compuesto	$CE_{50}$ mM (media $\pm$ esm)
5-mononitrato de isosorbida	0,92 $\pm$ 0,2
Producto obtenido en el ejemplo 5 ( <u>5</u> )	0,95 $\pm$ 0,1
Producto obtenido en el ejemplo 1 ( <u>1</u> )	0,13 $\pm$ 0,01

Como se observa en la tabla, los dos compuestos ensayados manifiestan una potente actividad vasodilatadora, al menos similar a la del producto de referencia, siendo de destacar que el compuesto 1 muestra una actividad vasodilatadora superior a la del producto de referencia.

Ejemplo 9.- Ensayos de tolerancia.

Los diferentes compuestos ensayados se administran subcutáneamente a ratas a dosis de 10 mg/Kg, cada ocho horas, durante tres días, y se ensayan ex vivo para comprobar su capacidad para vasodilatar segmentos arteriales de rata tras la administración subcutánea del compuesto.

La metodología seguida es substancialmente coincidente con la descrita en las siguientes referencias bibliográficas:

- \* De Garavilla, L., et al. Eur. J. Pharmacol. 1996; 313:89-96.
- \* Keith, R.A., et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1982; 221:525-531.

Los diferentes compuestos se ensayan a cinco concentraciones diferentes, en un rango de concentraciones comprendido entre 0,001 y 10 mM, utilizando de 6 a 9 anillos arteriales para cada compuesto. Los resultados obtenidos se comparan con los proporcionados por el 5-mononitrato de isosorbida, usado como producto de referencia, y con los obtenidos con los animales a los que no se les ha administrado el compuesto.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2, también expresados en  $CE_{50}$ .

Tabla 2. Ensayos de tolerancia
--------------------------------

Compuesto	Animales sin administración del compuesto durante tres días (Grupo A). CE <sub>50</sub> mM (media ± esm)	Animales con administración del compuesto durante tres días (Grupo B). CE <sub>50</sub> mM (media ± esm)
5-mononitrato de isosorbida	0,92 ± 0,2	6,5 ± 1,5
Producto obtenido en el ejemplo 5 ( <u>5</u> )	0,95 ± 0,1	0,99 ± 0,1
Producto obtenido en el ejemplo 1 ( <u>1</u> )	0,13 ± 0,01	0,59 ± 0,1

Se entiende que un compuesto ha desarrollado tolerancia cuando la CE<sub>50</sub> del producto en los anillos vasculares de los animales sometidos a la administración del compuesto, tal como se ha especificado, es superior a la CE<sub>50</sub> del compuesto en los anillos vasculares de los animales que no han sido sometidos a la administración del compuesto.

La CE<sub>50</sub> del 5-mononitrato de isosorbida en el grupo de animales a los que se administró dicho compuesto fue siete veces superior a la de la obtenida en los animales a los que no se les había suministrado,

$$\frac{\text{CE}_{50} \text{ Grupo B}}{\text{CE}_{50} \text{ Grupo A}} = 7$$

15

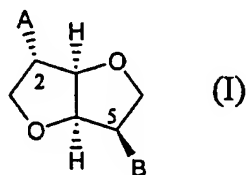
lo que indica un fuerte desarrollo de tolerancia para el producto de referencia. Por contra, para los dos compuestos ensayados, 1 y 5, que forman parte del objeto de la presente invención, la relación de CE<sub>50</sub> obtenida para ambos grupos es sensiblemente menor, lo que indica un desarrollo de tolerancia muy inferior al producto de referen-

20

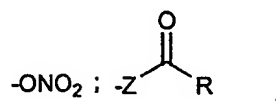
cia, siendo de destacar que en el caso del compuesto 5 el desarrollo de tolerancia es prácticamente nulo en las condiciones del ensayo.

## REIVINDICACIONES

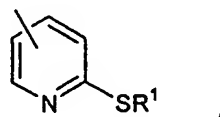
1. Compuestos derivados de mononitrato de iso-sorbida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que responden a la fórmula general (I)



- en la que A y B representan indistintamente cualquiera de los grupos



- siendo Z un átomo de oxígeno o de azufre, y R representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido, o el grupo



20

en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo o aralquilo, eventualmente sustituido;  
todo ello de manera que:

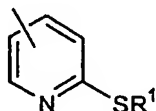
- a) siempre uno de A o B es -ONO<sub>2</sub>, pero nunca los dos a la vez;

25

b) cuando Z es un átomo de azufre R es un grupo alquilo  $C_1-C_4$ , arilo o aralquilo, eventualmente sustituido; y

c) cuando Z es un átomo de oxígeno R es el grupo

5



en el que R¹ representa los grupos indicados anteriormente.

10

2. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque cuando S es un átomo de azufre, R es un grupo alquilo de cadena corta  $C_1-C_4$  y , cuando Z es un átomo de oxígeno, R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta  $C_1-C_4$ .

15

3. Compuestos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque el sustituyente B es el grupo  $-ONO_2$ .

20

4. El compuesto 5-mononitrato de 2-(2'-etiltilio)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

5. El compuesto, 2-mononitrato de 5-(2'-etiltilio)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

6. El compuesto 5-mononitrato de 2-(2'-mercapto)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables..

7. El compuesto 2-mononitrato de 5-(2'-mercapto)nicotinato de isosorbida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

8. El compuesto 5-mononitrato de 2-acetilmercaptoisosorbida.

9. El uso de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar medicamentos con efecto vasodilatador para el tratamiento de disfunciones del sistema circulatorio.

10. El uso, de acuerdo con la reivindicación 8, de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar medicamentos para el tratamiento de disfunciones cardiovasculares y coronarias.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ES 99/00316

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <sup>6</sup>:

IPC6: C07D 493/04, A61K 31/34 // C07D 213/80, (C07D 493/04, 307:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, HCAPLUS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9303037 A (LAB, HOESCHST) 18 February 1993 (18.02.93), the whole document.	1-10
A	EP 290885 A (CHIESI FARMACEUTICI) 17 November 1988 (17.11.88), the whole document.	1-10
A	US 4891373 A (STOSS et al) 2 January 1990 (02.01.90), the whole document.	1-10
A	US 5665766 A (BYRNE et al) 9 September 1997 (09.09.97), the whole document.	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 November 1999 (22.11.99)

Date of mailing of the international search report  
13 December 1999 (13.12.99)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No. S.P.T.O.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 99/00316

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9303037 A	18.02.1993	CA 2113922 A EP 530887 A EP 604459 A FR 2680173 A HU 70546 A JP 7500817T T MX 9204613 A TW 213906 A US 5591758 A ZA 9205892 A	18.02.1993 10.03.1993 06.07.1994 12.02.1993 30.10.1995 26.01.1995 01.09.1993 01.10.1993 07.01.1997 29.09.1993
EP 290885 A	17.11.1988	IT 1204571 B JP 63297383 A US 4956384 A	10.03.1989 05.12.1988 11.09.1990
US 4891373 A	02.01.1990	DD 283625 A DE 3741005 A EP 319030 A JP 3502689T T WO 8905302 A	17.10.1990 16.06.1989 07.06.1989 20.06.1991 15.06.1989
US 5665766 A	09.09.1997	AT 172183T T AU 4581293 A AU 1225795 A AU 673846 B CA 2141435 A CA 2141404 A DE 69321596 E EP 656881 A EP 676204 A ES 2125342 T GB 2284350 A GB 2284763 A IE 73463 B IE 80472 B JP 7509484 T WO 9403421 A	15.10.1998 03.03.1994 04.05.1995 28.11.1996 17.02.1994 31.01.1994 19.11.1998 14.06.1995 11.10.1995 01.03.1999 07.06.1995 21.06.1995 04.06.1997 29.07.1998 19.10.1995 17.02.1994

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°  
PCT/ES 99/00316

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>6</sup> C07D 493/04, A61K 31/34 // C07D 213/80, (C07D 493/04, 307:00)  
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>6</sup> C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, HCAPLUS

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	WO 9303037 A (LAB. HOECHST) 18.02.1993, todo el documento	1-10
A	EP 290885 A (CHIESI FARMACEUTICI) 17.11.1988, todo el documento	1-10
A	US 4891373 A (STOSS et al) 02.01.1990, todo el documento	1-10
A	US 5665766 A (BYRNE et al) 09.09.1997, todo el documento	1-10

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

\* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 22 Noviembre 1999 (22.11.1999)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

13 DIC 1999 13.12.99

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.  
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

HORTENSIA AYLAGAS  
n° de teléfono + 34 91 3495475

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 99/00316

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9303037 A	18.02.1993	CA 2113922 A	18.02.1993
		EP 530887 A	10.03.1993
		EP 604459 A	06.07.1994
		FR 2680173 A	12.02.1993
		HU 70546 A	30.10.1995
		JP 7500817T T	26.01.1995
		MX 9204613 A	01.09.1993
		TW 213906 A	01.10.1993
		US 5591758 A	07.01.1997
		ZA 9205892 A	29.09.1993
EP 290885 A	17.11.1988	IT 1204571 B	10.03.1989
		JP 63297383 A	05.12.1988
		US 4956384 A	11.09.1990
US 4891373 A	02.01.1990	DD 283625 A	17.10.1990
		DE 3741005 A	16.06.1989
		EP 319030 A	07.06.1989
		JP 3502689T T	20.06.1991
		WO 8905302 A	15.06.1989
US 5665766 A	09.09.1997	AT 172183T T	15.10.1998
		AU 4581293 A	03.03.1994
		AU 1225795 A	04.05.1995
		AU 673846 B	28.11.1996
		CA 2141435 A	17.02.1994
		CA 2141404 A	31.01.1994
		DE 69321596 E	19.11.1998
		EP 656881 A	14.06.1995
		EP 676204 A	11.10.1995
		ES 2125342 T	01.03.1999
		GB 2284350 A	07.06.1995
		GB 2284763 A	21.06.1995
		IE 73463 B	04.06.1997
		IE 80472 B	29.07.1998
		JP 7509484 T	19.10.1995
		WO 9403421 A	17.02.1994